

1/8 - (C) FILE CAPLUS

STN CA Caesar accession number : 1071

XP-002252646

AN - 2003:257827 CAPLUS

DN - 138:276266

TI - Oral resin compositions containing refreshing agents

IN - Kubo, Kyoko; Nakagawa, Yasuo; Ichihara, Takashi; Nakagami, Joji; Okudai Ichiro

PA - Taisho Pharmaceutical Co., Ltd., Japan

SO - Jpn. Kokai Tokkyo Koho, 4 pp.

CODEN: JKXXAF

DT - Patent

LA - Japanese

FAN.CNT 1

	<u>PATENT NO.</u>	<u>KIND</u>	<u>DATE</u>	<u>APPLICATION NO.</u>	<u>DATE</u>
PN	- JP2003095981	A	20030403	JP 2001-293106	20010926
PR	- JP 2001-293106		20010926		
AB	- This invention relates to oral prepns. contg. (1) a resin selected from the group consisting of colestimide, polycarbophil, and/or salts thereof and (2) refreshing agents selected from the group consisting of mentho: camphor, peppermint oil, eucalyptus oil, chlorbutanol, and menthyl lactate, to improve patients' compliance. For example, tablets were formulated contg. colestimide 1000, hydroxypropyl cellulose 50, crospovidone 6.5, and Mg stearate 3 parts and coated with a soln. cont: dl-menthol 14.6, sugar ester S-1670 7.33, glycerin 7.33, pullulan 73.3 and distd. water 997 parts.				

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-95981

(P2003-95981A)

(43) 公開日 平成15年4月3日 (2003.4.3)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-マ-ト* (参考)
A 6 1 K 47/10		A 6 1 K 47/10	4 C 0 7 6
31/78		31/78	4 C 0 8 4
31/785		31/785	4 C 0 8 6
45/08		45/08	
47/14		47/14	
審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 4 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願2001-293106(P2001-293106)	(71) 出願人	000002819 大正製薬株式会社 東京都豊島区高田3丁目24番1号
(22) 出願日	平成13年9月26日 (2001.9.26)	(72) 発明者	久保 恭子 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製 薬株式会社内
		(72) 発明者	中川 泰緒 東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製 薬株式会社内
		(74) 代理人	100074114 弁理士 北川 富造
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 医薬組成物

(57) 【要約】

【目的】樹脂製剤であるコレステミド、ポリカルボフィルおよびその塩類を配合した医薬組成物の嚥下困難感をはじめとする不快な感覚に対し、服用感の優れた医薬組成物を提供すること。

【解決課題】樹脂製剤であるコレステミド、ポリカルボフィルおよびその塩類からなる群より選ばれる1種と清涼化剤であるメントール、カンフル、ハッカ油、ユーカリ油、ペパーミント油、クロロブタノールおよび乳酸メンチルからなる群より選ばれる1種または2種以上を含むことを特徴とする医薬組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 樹脂製剤と清涼化剤を配合することを特徴とする医薬組成物。

【請求項2】 樹脂製剤がコレステミド、ポリカルボフィルおよびその塩類からなる群より選ばれる1種である請求項1記載の医薬組成物。

【請求項3】 清涼化剤がメントール、カンフル、ハッカ油、ユーカリ油、ペパーミント油、クロロブタノールおよび乳酸メンチルからなる群より選ばれる1種または2種以上である請求項1記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、樹脂製剤であるコレステミド、ポリカルボフィルおよびその塩類の服用に際しての嚥下困難感をはじめとする不快な感覚に対し、服用感の優れた医薬組成物を提供することに関する。詳しくはコレステミド、ポリカルボフィルおよびその塩類にメントール、カンフル、ハッカ油、ユーカリ油、ペパーミント油、クロロブタノールおよび乳酸メンチルからなる群より選ばれる1種または2種以上の清涼化剤を配合してなる、服用感が著しく改善された局所適用組成物である。

【0002】

【従来の技術】これまで、樹脂製剤であるコレステミド、ポリカルボフィルおよびその塩類のいずれかの成分を個々に配合した医薬組成物は知られているが、これらにメントール、カンフル、ハッカ油、ユーカリ油、ペパーミント油、クロロブタノール、乳酸メンチル等の清涼化剤を配合した医薬組成物は知られていない。薬剤は通常消化管から吸収され、血中に入り各々標的部位で作用を示すものが主である。しかるに近年、消化・吸収を受けずに消化管内で特徴的な作用を示す樹脂製剤等の薬剤が開発されている。高脂血症に汎用されるコレステミドや過敏性腸症候群に用いられるポリカルボフィルカルシウムがそれである。それぞれ、用いられるのは全く異なる症候であるが、コレステミドはコレステロールの吸収を阻害する陰イオン交換樹脂であり、ポリカルボフィルカルシウムは腸内の水分調整をするポリアクリル樹脂という樹脂製剤である。しかるに樹脂製剤は、その特徴としていずれの薬剤も一回の服用量が多く、またその化学的な組成からも水分を吸収し膨潤しやすいため、服用の際嚥下困難感など違和感を伴い、薬剤使用者にとって充分に満足のできる服用感を有するとは言い難い状況にあった。

【0003】メントール、カンフル、ハッカ油、ユーカリ油、ペパーミント油、クロロブタノール、乳酸メンチルといった清涼化剤は広く一般の食品や医薬部外品等にも多く汎用されている。しかしながら、服用感等の神経伝達に関わるメカニズムに対して、現在のところ依然明らかになっていない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】上記樹脂製剤の特徴から、一回の服用量が多く、またその化学的な組成からも水分を吸収し膨潤しやすいため、服用に際し嚥下困難感等の不快な感覚を生ずることはやむを得なかった。しかしながら、このことは薬剤使用者のコンプライアンスの向上を図る上で障害となっている。従って、これらの有用な薬剤を患者が適正に使用するために、不快感を呈さない服用感の優れた製剤の開発が望まれている。本発明の目的は、嚥下困難感等の不快な服用感を有する樹脂製剤であるコレステミド、ポリカルボフィルおよびその塩類の服用感を改善した医薬組成物を提供することである。

【0005】

【課題を解決するための手段】樹脂製剤の服用時の嚥下困難感の一因として、食道に生理的な狭窄部位が存在し、そこを通過する時に粘膜等を刺激することが考えられる。本発明者らは、このような感覚神経の刺激を和らげるために、薬剤形状の検討、配合薬物の検討を行なった。薬剤形状については、既に薬物含有量の高い錠剤、顆粒剤があり、フィルムコート等を施され飲み易く設計されている。そこで、服用感を改善する配合薬物の候補として、粘膜の感覚神経を麻痺させ刺激の伝達を阻害する薬物として清涼化剤とリドカイン等の局所麻酔剤の配合の両者を検討した。しかしながらリドカイン等の局所麻酔剤は、口腔にしびれ等の不快感が新たに発生し、服用感の改善として清涼化剤に勝る効果は得られなかった。

【0006】以上の知見に基づき、メントール、カンフル、ハッカ油、ユーカリ油、ペパーミント油、クロロブタノール、乳酸メンチルといった清涼化剤が樹脂製剤であるコレステミド、ポリカルボフィルおよびその塩類の服用時の不快な感覚の伝達を阻害または著しく軽減し、薬剤の服用感が著明に改善されることを見出し、本発明を完成した。すなわち、本発明は、樹脂製剤と清涼化剤を配合することを特徴とする医薬組成物である。樹脂製剤とはコレステミド、ポリカルボフィルおよびその塩類からなる群より選ばれる1種であり、清涼化剤とはメントール、カンフル、ハッカ油、ユーカリ油、ペパーミント油、クロロブタノール、乳酸メンチルからなる群より選ばれる1種または2種以上である。

【0007】ポリカルボフィルおよびその塩類とは薬学上許容される塩を意味し、具体的にはカルシウム塩、ナトリウム塩、マグネシウム塩等が挙げられる。清涼化剤としては、メントール、カンフル、ハッカ油、ユーカリ油、ペパーミント油、クロロブタノール、乳酸メンチルが好ましく、特にメントールが好ましい。

【0008】本発明の医薬組成物は、上記の配合成分の他に必要に応じて、高脂血症薬、粘膜保護薬、副交感神経遮断薬、消化酵素類、ビタミン薬、殺菌消毒薬、収斂

薬、局所麻酔薬、生薬類、等の成分を単独または相互に混合して適宜配合することができる。

【0009】

【発明の実施の形態】本発明の医薬組成物は通常、成人に対して1日に1乃至数回に分けて経口投与することにより投与することができる。この投与量は年齢、体重、病状等の使用対象者により適宜増減することができる。

【0010】製剤の調整に使用する担体としては、乳糖、デンプン、砂糖、マンニトール、結晶セルロース等の賦形剤、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ゼラチン、PVP等の結合剤、カルボキシメチルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、硬化ヒマシ油、タルク等の滑沢剤があり、この他必要に応じて溶解補助剤、緩衝剤、保存剤、香料、色素等を使用することができる。

【0011】本発明の医薬組成物は、常法により製した錠剤、カプセル剤、カプレット剤、顆粒剤、チュアブル剤、ゼリー剤等の経口投与形態の薬剤として提供される。そして好適なのは錠剤、顆粒剤である。なお、製剤の製造に関しては日本薬局方製剤総則の各項に準じて製造することができる。本発明におけるコレステミドは、成人1日当たりコレステミドとして1.5~4gである。これは製剤中の濃度として、70~94重量%である。ポリカルボフィルおよびその塩類は、成人1日当たりポリカルボフィルカルシウムとして1.5~3gである。これは製剤中の濃度として、88~95重量%である。また、清涼化剤であるメントール、カンフル、ハッカ油、ユーカリ油、ペパーミント油、クロロブタノール、乳酸メンチルは、それぞれ製剤全体に対する濃度として0.001~1.0重量%であり、好ましくは0.005~0.5重量%である。

【0012】

【実施例】以下、実施例及び試験例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、下記の例に限定されるものではない。

(実施例1) コレスチミドをビンミル(ホソカワミクロン社製、10000回転)により粉碎処理し、1000gを秤量し、流動層造粒機(フロイント社製、FLO-1)に入れ、別に精製水で10%となるよう溶解したヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L、信越化学)を500g噴霧して造粒し、連続して乾燥した。得られた造粒物を24メッシュ篩過し、クロスボビドン6.5g加え、ビニール袋中でよく混合し、ついでステアリン酸マグネシウム(植物性由来)を加え更に混合し、打錠用顆粒を得た。得られた打錠用顆粒を、打錠機(菊水社製、コレクト18K)を用い、1錠530mgのカプレットを製した。得られたカプレット1800錠をドリアコーター(パウレック社製、DRC300)に入れ、メントール配合のフィルム液を5mg(固形分として)

コーティングし、1錠535mgのコーティング錠を得た。

【0013】

コレステミド	1000g
ヒドロキシプロピルセルロース	50g
クロスボビドン	6.5g
ステアリン酸マグネシウム	3g
(フィルム液)	
d1-メントール	14.6g
シュガーエステルS1670	7.33g
グリセリン	7.33g
プルラン	73.3g
精製水	997g

(実施例2) コレスチミドをビンミル(ホソカワミクロン社製、10000回転)により粉碎処理し、1000gを秤量し、コーンスターチ160g、乳糖100g、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC-L-微粉)を50gを加え混和し、ヤリヤ粉碎機(スクリーン径: 1mm)にて粉碎し、精製水エタノール混液(6:4)を適量加えて練合し、押し出し造粒機(スクリーン径: 0.7mm)により円柱の顆粒に製し連続して乾燥した。得られた顆粒1000gを秤量し、ドラフトチューブ付流動層コーティング機(GPCG1型、グラット社製)に入れ、ハッカ油配合のフィルム液を5%分(固形分として)コーティングし、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムとアップルフレーバーを混和(1:1)した粉体を微量(0.1%)加え、1包1.05gの顆粒剤を製した。

コレステミド	1000g
コーンスターチ	160g
乳糖	100g
ヒドロキシプロピルセルロース	50g
(フィルム液)	
ハッカ油	20g
シュガーエステルS1670	7.33g
グリセリン	7.33g
プルラン	73.3g
精製水	997g

(実施例3) ポリカルボフィルカルシウム750g、ポリビニルピロリドン42gを秤量し、混合後、ヤリヤ粉碎機(スクリーン径: 0.7mm)にて粉碎し、攪拌造粒機(バーチカルグラニュレーター5L、パウレック社製)にて造粒し連続して乾燥した。そのうち635gを秤量し、クロスボビドン24g、ステアリン酸マグネシウム2.4gを加えよく混和し、打錠用顆粒を製した。打錠用顆粒を1錠275mgに設定し、径8.5mmの杵・臼を用いて打錠(コレクト12K、菊水社製)した。得られた錠剤をドリアコーター(パウレック社製、DRC300)に入れ、ユーカリ油配合のフィルム液を5mg(固形分として)コーティングし、1錠28

0mgのコーティング錠を得た。

【0014】

ポリカルボフィルカルシウム	601g
ポリビニルポリピロリドン	33.7g
クロスボビドン	24g
ステアリン酸マグネシウム	2.4g
(フィルム液)	
ユーカリ油	20g
シュガーエステルS1670	7.33g
グリセリン	7.33g
プルラン	73.3g
精製水	997g

【0015】(試験例)服用感の改善に関する検討
実施例1の組成物と比較組成物として実施例1からd1-メントールを欠く組成物とを調整し、1回当たりの服

用量3錠を各々用意した。使用感パネラー成人10名(男性5名、女性5名)に上記薬剤をコップ1杯の水(200ml)とともに服用し、各組成物に対し、服用感のアンケートを行なった。なお各々の服用感については、少なくとも10分は間隔を置いて試験する事とした。

【0016】アンケートは、4：飲み易く服用感に問題はない、3：やや飲み難いものの服用感に問題はない、2：飲み難く服用し難い、1：服用感が悪く許容できない、をつけ評価し、全パネラーの評価合計点を求めた。結果を表1に示す。その結果より、d1-メントール配合の組成物が点数が高く、服用感が向上していた。

【0017】

【表1】

表1

	服用感評価合計点
メントール配合組成物	33点
メントール非配合組成物	18点

【0018】

【発明の効果】構成成分として、樹脂製剤であるコレステミド、ポリカルボフィルおよびその塩類と清涼化剤であるメントール、カンフル、ハッカ油、ユーカリ油、ペパーミント油、クロロブタノールおよび乳酸メンチルカ

らなる群より選ばれるいずれか1種または2種以上とを配合することにより、コレステミド、ポリカルボフィルおよびその塩類の服用時に惹起される嚥下困難感などの不快な感覚を阻害または著しく軽減除去する医薬組成物が得られた。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷

A61K 47/46

識別記号

F I

A61K 47/46

7-7コード(参考)

(72)発明者 市原 敬志

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 中神 浄二

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

(72)発明者 奥平 一郎

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内

Fターム(参考) 4C076 DD37 DD40 DD45 EE53 FF52

4C084 AA27 MA05 MA52 NA09 ZA66

ZC33

4C086 AA01 FA02 FA07 MA02 MA05

MA52 NA09 ZA66 ZC33